

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Milurit 100 mg tablety**

**Milurit 300 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Milurit 100 mg tablety: Allopurinolum 100 mg v jedné tabletě.

Milurit 300 mg tablety: Allopurinolum 300 mg v jedné tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta přípravku Milurit 100 mg tablety obsahuje 50 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

*Milurit 100 mg tablety:* bílé nebo šedobílé ploché kulaté tablety se zkosenými hranami, bez zápachu, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně vyraženo „E“ a pod ním „351“.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

*Milurit 300 mg tablety:* bílé nebo šedobílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, bez zápachu, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně vyraženo „E“ a pod ním „352“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Všechny formy hyperurikémie nekontrolované dietou, včetně sekundární hyperurikémie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci kamenů z kyseliny močové.
- Léčba recidivujících smíšených kamenů ze šťavelanu vápenatého při současné hyperurikémii, kdy dostatečný přívod tekutin, dietní a podobná opatření selhala.

Děti a dospívající

- Sekundární hyperurikémie různého původu
- Urátová nefropatie při léčbě leukémie
- Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom (částečný nebo úplný nedostatek hypoxantin-guanin fosforibosyltransferázy) a deficit adenin-fosforibosyltransferázy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

### Dospělí

Podávání alopurinolu má být zahájeno nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se má zvýšit pouze v případě, že hladina urátů v séru zůstává neuspokojivá. Při zhoršené funkci ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Doporučená dávkovací schémata:

100 až 200 mg denně při lehkých stavech,  
300 až 600 mg denně při středně závažných stavech,  
700 až 900 mg denně při závažných stavech.

Pokud je požadována dávka v mg/kg tělesné hmotnosti, je třeba užívat 2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

### Pediatrická populace (děti a dospívající do 15 let)

Doporučená dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, maximálně 400 mg denně podávaných ve 3 dílčích dávkách. U dětí je užívání indikováno vzácně, s výjimkou maligních stavů (zejména leukémie) a určitých enzymatických poruch, např. při Lesch-Nyhanově syndromu.

### Starší pacienti

Vzhledem k absenci konkrétních údajů by měla být použita nejnižší dávka, která způsobí uspokojivé snížení hladiny kyseliny močové. Zvláštní pozornost by měla být věnována doporučením při poruchách funkce ledvin a některým případům uvedeným v bodě 4.4 (viz bod 4.4).

### Porucha funkce ledvin

Alopurinol a jeho metabolity se vylučují pomocí ledvin, a proto snížená funkce ledvin může vést k retenci léčivé látky a/nebo jeho metabolitů s následným prodloužením plasmatických poločasů.

Jako pomůcka k úpravě dávkování při poruše funkce ledvin může sloužit následující schéma:

Clearance kreatininu	Denní dávka
>20 ml/min	Normální dávka
10 až 20 ml/min	100 až 200 mg denně
<10 ml/min	100 mg/den nebo prodloužení dávkovacích intervalů

Při závažné renální insuficienci může být vhodné užívat méně než 100 mg za den, nebo užívat jednotlivé dávky 100 mg v intervalech delších než jeden den.

Je-li k dispozici zařízení ke sledování plazmatické koncentrace oxipurinolu, měla by být dávka upravena tak, aby se udržovala hladina oxipurinolu v plazmě nižší než 100 mikromol/l (15,2 mg/l).

Alopurinol i jeho metabolity jsou dialyzovatelné. Pokud je dialýza vyžadovaná dvakrát až třikrát týdně, lze uvažovat o alternativním dávkovacím schématu 300 až 400 mg alopurinolu bezprostředně po každém ukončení dialýzy, bez podávání alopurinolu v mezidobí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je zapotřebí zvláštní opatrnosti při současném podávání alopurinolu a thiazidových diuretik. Alopurinol by měl být podáván v co nejnižší účinné dávce, při důkladném sledování funkce ledvin (viz bod 4.5).

### Porucha funkce jater

Pacientům s poruchou jater je třeba podávat nižší dávky. V průběhu počátečních stadií léčby se doporučuje periodicky provádět testy jaterních funkcí.

### Léčba stavů s vysokým obratem urátů, např. neoplazie, Lesch-Nyhanova syndromu

Před zahájením cytotoxické léčby je vhodné upravit stávající hyperurikémii a/nebo hyperurikosurii alopurinolem. Je důležité zajistit dostatečnou hydrataci a udržet optimální diurézu a snažit se alkalizovat

moč, aby se zvýšila rozpustnost urátu/kyseliny močové v moči. Dávkování alopurinolu se má držet na spodní hranici doporučeného dávkovacího rozmezí.

U urátové nefropatie nebo u jiných poškození renálních funkcí je třeba dodržovat doporučení uvedené v části *Porucha funkce ledvin*.

Tyto kroky mohou snížit riziko xanthinových a/nebo oxipurinolových depozit komplikujících klinický stav (viz také body 4.5 a 4.8).

#### *Monitorovací doporučení*

Dávkování by mělo být ve vhodných intervalech monitorováno a upraveno podle koncentrace kyseliny močové v séru a hladiny urátů/kyseliny močové v moči.

#### *Dávkování doporučené při kožních reakcích*

Pokud se objeví kožní reakce, podávání alopurinolu musí být *okamžitě* zastaveno. Po odeznění mírných reakcí a po pečlivém zvážení rizik, může být alopurinol znovu užíván v nízké dávce (například 50 mg/den). Poté může být dávka postupně zvyšována za monitorování reakce kůže a dalších možných vedlejších účinků. Pokud se vyrážka opakuje, alopurinol musí být vyrazen trvale, protože může dojít k další závažné alergické reakci (viz bod 4.8).

#### Způsob podání

##### *Perorální podání*

Přípravek Milurit se má užívat perorálně jednou denně po jídle. Je dobře snášen, především po jídle. Pokud denní dávka překročí 300 mg a projevuje se gastrointestinální intolerance, může být vhodné rozdělit denní dávku přípravku.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Syndrom přecitlivělosti, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Reakce z přecitlivělosti na alopurinol se mohou projevovat mnoha různými způsoby, včetně makulopapulárního exantému, syndromu přecitlivělosti (známý též jako DRESS) a SJS/TEN.

Tyto reakce jsou klinickými diagnózami a jsou rozpoznávány podle klinických příznaků. Pokud se takové reakce objeví kdykoli během léčby, musí se alopurinol ihned vysadit. V případě hypersenzitivního syndromu a SJS/TEN nesmí být již alopurinol nikdy pacientovi znovu nasazen. Při rozvoji hypersenzitivních kožních reakcí může být přínosné podávání kortikosteroidů (viz bod 4.8 Poruchy imunitního systému a Poruchy kůže a podkožní tkáně).

#### Alely HLA-B \* 5801

Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B\*5801 je spojen s rizikem rozvoje syndromu hypersenzitivity a SJS/TEN souvisejících s alopurinolem. Frekvence výskytu alely HLA-B\*5801 se značně liší u různých etnických skupin: u čínské populace národnosti Chan je výskyt až 20 %, u thajské populace 8 až 15 %, u korejské populace okolo 12 % a u japonské a evropské populace 1 až 2 %.

Před zahájením léčby alopurinolem je třeba zvážit screening na přítomnost alely HLA-B\*5801 u pacientů z podskupin se známou vysokou prevalencí této alely. Chronické onemocnění ledvin může dále zvýšit riziko u těchto pacientů. Není-li genotypizace HLA-B\*5801 u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu dostupná, je třeba před zahájením terapie přínosy léčby pečlivě vyhodnotit a zvážit, zda převáží možná vyšší rizika. Používání genotypizace není zavedeným postupem u jiných populací pacientů.

Pokud je však známo, že pacient je nositelem HLA-B\*5801 (zvláště u pacientů čínské národnosti Chan, thajského či korejského původu), nemá se léčba alopurinolem zahajovat, pokud existují jiné vhodné terapeutické možnosti a pokud očekávaný přínos léčby nepřevýší její rizika. Je třeba zvláště bedlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersenzitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned ukončit léčbu, pokud se objeví první symptomy.

SJS/TEN se může přesto vyskytnout u pacientů, u nichž byla zjištěna negativita HLA-B\*5801, bez ohledu na jejich etnický původ.

#### Chronická porucha funkce ledvin

U pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin užívajících současně diuretika, zvláště thiazidy, může být zvýšené riziko vzniku reakce z přecitlivělosti včetně SJS/TEN v souvislosti s alopurinolem. V takovém případě je třeba pečlivě sledovat možné příznaky syndromu hypersensitivity nebo SJS/TEN a informovat pacienta o nutnosti ihned a trvale ukončit léčbu, pokud se objeví první příznaky (viz bod 4.8).

#### Porucha funkce jater nebo ledvin

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin by měli užívat nižší dávky (viz bod 4.2). Pacienti s hypertenzí nebo kardiální insuficiencí, léčení např. diuretiky nebo ACE inhibitory, mohou mít souběžně sníženou funkci ledvin, a proto u této skupiny by měl být alopurinol podáván s opatrností.

#### Asymptomatická hyperurikémie

Asymptomatická hyperurikémie sama o sobě není obecně považována za indikaci pro užití přípravku Milurit. Úprava příjmu tekutin a potravy a zvládnutí základní příčiny mohou tento stav napravit.

#### Akutní záchvat dny

Léčba alopurinolem se nezahajuje, dokud akutní záchvat dny kompletně neodezněl, protože by se mohly vyvolat další záchvaty.

V počátečních stadiích léčby přípravkem Milurit se může stejně jako u urikosurik rozvinout akutní záchvat dnave artritidy. Proto se doporučuje podávat profylakticky vhodné antiflogistikum nebo kolchicin po dobu nejméně jednoho měsíce. Rady o podrobnostech vhodného dávkování a o zvláštních opatřeních i varováních je třeba vyhledat v literatuře.

Jestliže se u pacientů užívajících alopurinol vyvine akutní záchvat dny, je třeba pokračovat v léčbě stejnými dávkami, a zároveň léčit akutní záchvat vhodným antiflogistikem.

#### Azathioprin nebo 6-merkaptopurin

Alopurinol se nesmí předepisovat pacientům léčeným azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem, ledaže by byla dávka těchto léčiv snížena na 25 % původně předepisované dávky (viz bod 4.5).

Je třeba se vyhnout současnému podávání alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem, protože byly hlášeny fatální případy (viz bod 4.5).

#### Xanthinová depozita

U stavů, při kterých je výrazně zvýšena tvorba urátů (např. nádorové nemoci a jejich léčba, Lesch-Nyhanův syndrom), by absolutní koncentrace xanthinu v moči mohla ve vzácných případech zvýšit tvorbu depozit v močovém traktu. Toto riziko může být sníženo zajištěním dostatečné hydratace s cílem dosáhnout optimálního ředění moči.

#### Zaklínění ledvinových kamenů tvořených kyselinou močovou

Adekvátní léčba přípravkem Milurit vede k rozpuštění velkých kamenů tvořených kyselinou močovou v ledvinné pánvičce s malým rizikem jejich zaklínění v močovodu.

Při léčbě ledvinových dnave kamenů a kamenů z kyseliny močové by objem vytvářené moči měl být nejméně 2 litry za den a pH moči by mělo být udržováno v rozmezí 6,4 až 6,8.

#### Hemochromatóza

Primární účinek alopurinolu při léčbě dny spočívá v inhibici enzymu xantinoxidázy. Xantinoxidáza se může podílet na redukci a clearance železa uloženého v játrech. V některých studiích s hlodavci bylo zjištěno zvýšené hromadění železa u zvířat léčených alopurinolem, zatímco u jiných nikoliv. Ve studii s 28 zdravými dobrovolníky nebyly při podávání alopurinolu zjištěny žádné změny hromadění železa v játrech. K dispozici nejsou žádné studie u lidí, které by sledovaly bezpečnost podávání alopurinolu

pacientům s hemochromatózou. Alopurinol by měl být pacientům nebo jejich blízkým příbuzným podáván s opatrností.

#### Poruchy štítné žlázy

U pacientů dlouhodobě léčených alopurinolem (5,8 %) v dlouhodobé otevřené prodloužené studii byly pozorovány zvýšené hladiny TSH ( $>5,5$   $\mu\text{IU/ml}$ ). Při podávání alopurinolu pacientům se změnou funkcí štítné žlázy je nutná opatrnost.

Jedna tableta přípravku Milurit 100 mg tablety obsahuje 50 mg laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Milurit 300 mg tablety laktosu neobsahuje.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *6-merkaptopurin a azathioprin*

Azathioprin je metabolizován na 6-merkaptopurin, který je inaktivován působením xantinoxidázy. Pokud je 6-merkaptopurin nebo azathioprin podáván souběžně s alopurinolem, inhibitorem xantinoxidázy, inhibice xantinoxidázy prodlouží jejich aktivitu. Sérové koncentrace 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu mohou dosáhnout toxických hodnot s následnou život ohrožující pancytopenií a myelosupresí, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány souběžně s alopurinolem. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání alopurinolu s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem. Pokud se zjistí, že je souběžné podávání s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem klinicky nezbytné, má se dávka 6-merkaptopurinu nebo azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu (25 %) obvyklé dávky a je třeba zajistit časté monitorování krevního obrazu (viz bod 4.4).

Pacienti mají být upozorněni, aby hlásili jakékoli známky nebo příznaky suprese kostní dřeně (nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení, bolest v krku, horečka).

#### *Vidarabin (adeninarabinosid)*

Nálezy naznačují, že plazmatický poločas vidarabinu je za přítomnosti alopurinolu prodloužen. Podávají-li se tyto dva přípravky současně, je nutné zvlášť pečlivé sledování, aby se zjistilo případné zvýšení toxických účinků.

#### *Salicyláty a urikosurika*

Oxipurinol, hlavní metabolit alopurinolu s vlastním terapeutickým účinkem, se vylučuje ledvinami podobně jako urát. Proto léčivé látky s urikosurickým účinkem – např. probenecid nebo vysoké dávky salicylátů – mohou urychlit exkreci oxipurinolu. To může snížit terapeutickou účinnost přípravku Milurit, klinický význam je však třeba určit v každém jednotlivém případě zvlášť.

#### *Chlorpropamid*

Podává-li se přípravek Milurit současně s chlorpropamidem při porušené funkci ledvin, může se zvýšit riziko prodloužené hypoglykemické účinnosti, protože alopurinol a chlorpropamid mohou soutěžit o exkreci v renálním tubulu.

#### *Kumarinová antikoagulancia*

Vzácně se objevily zprávy o zvýšeném účinku warfarinu a jiných kumarinových antikoagulancií, pokud se tyto látky podávaly společně s alopurinolem; proto se musí pečlivě monitorovat všichni pacienti užívající antikoagulancia.

#### *Fenytoin*

Alopurinol může inhibovat oxidaci fenytoinu v játrech, klinický význam však nebyl zjištěn.

#### *Theofylin*

Objevily se údaje, že alopurinol inhibuje metabolismus theofylinu. Mechanismus této interakce lze vysvětlit tím, že xantinoxidáza se u člověka účastní biotransformace theofylinu. Hladiny theofylinu je

třeba monitorovat u pacientů, kteří zahajují terapii alopurinolem nebo zvyšují jeho dávky.

#### *Ampicilin/amoxicilin*

Byla hlášena zvýšená frekvence kožních vyrážek u pacientů užívajících ampicilin nebo amoxicilin současně s alopurinolem ve srovnání s incidencí u pacientů, kteří kombinaci obou látek neužívali. Příčina této interakce nebyla zjištěna. Doporučuje se však, aby u pacientů léčených alopurinolem byla užitá namísto ampicilinu anebo amoxicilinu alternativní terapie, pokud je dostupná.

#### *Cytostatika*

Při podávání alopurinolu a cytostatik (např. cyklofosfamidu, doxorubicinu, bleomycinu, prokarbazinu, alkylujících halogenidů) dochází ke krevním dyskrasiím častěji, než když jsou tyto léčivé látky podávány samostatně.

Proto má být v pravidelných intervalech monitorován krevní obraz.

Byl hlášen zvýšený výskyt útlumu kostní dřeně cyklofosfamidem a jinými cytotoxickými látkami u pacientů s neoplastickými onemocněními (jinými než leukémií) za přítomnosti alopurinolu. V dobře kontrolované studii u pacientů léčených cyklofosfamidem, doxorubicinem, bleomycinem, prokarbazinem a/nebo mechlorethaminem (chlormethin hydrochloridem) se však neukázalo, že by alopurinol zvyšoval toxické účinky těchto cytotoxických látek.

#### *Hydroxid hlinitý:*

Souběžné podávání alopurinolu a hydroxidu hlinitého může snižovat účinek alopurinolu. Mezi užitím obou léčivých přípravků má být interval nejméně 3 hodiny.

#### *Cyklosporin*

Údaje naznačují, že plazmatická koncentrace cyklosporinu se v průběhu současné léčby alopurinolem může zvýšit. Jestliže se obě léčivé látky podávají společně, je třeba uvážit možnost zvýšené toxicity cyklosporinu.

#### *Didanosin*

U zdravých dobrovolníků a pacientů s HIV léčených didanosinem byly plazmatické hodnoty  $C_{max}$  a AUC didanosinu přibližně dvojnásobné při současné terapii alopurinolem (300 mg denně), bez změny terminálního poločasu. Současné podávání těchto dvou léčivých látek se obecně nedoporučuje. Je-li současné užívání nevyhnutelné, může být nutné snížit dávkování didanosinu a pacienty je třeba pečlivě sledovat.

#### *ACE inhibitory jako je kaptopril a enalapril*

Současné užívání alopurinolu je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku leukopenie, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Proto se doporučuje opatrnost.

Zvýšené riziko přecitlivělosti bylo hlášeno při současném užívání alopurinolu s inhibitory ACE zejména s poruchou funkce ledvin.

Při současném podávání alopurinolu a kaptoprilu může být zvýšeno riziko kožních reakcí, zvláště v případech chronického selhání ledvin.

#### *Diuretika:*

Byla hlášena interakce mezi alopurinolem a furosemidem, která způsobuje zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru a oxipurinolu v plasmě.

Zvýšené riziko přecitlivělosti bylo hlášeno, když byl alopurinol podáván s diuretiky, zejména thiazidy, především při poruše funkce ledvin.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Důkazy o bezpečnosti přípravku Milurit v těhotenství u lidí jsou nedostatečné, i když se hojně používá po mnoho let bez zjevných negativních následků (viz bod 5.3).

Používejte v těhotenství pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě představuje riziko pro matku nebo nenarozené dítě.

#### Kojení

Alopurinol a jeho metabolit oxipurinol se vylučují do lidského mateřského mléka. Alopurinol se nedoporučuje užívat v období kojení. U ženy užívající 300 mg alopurinolu denně byla v mateřském mléce prokázána koncentrace alopurinolu 1,4 mg/litr a oxipurinolu 53,7 mg/litr. Účinky na kojenče nebyly sledovány.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících alopurinol byly hlášeny nežádoucí účinky, jako je ospalost, závratě a ataxie, by pacienti měli být opatrní před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo účastí na nebezpečných činnostech, dokud si nebudou dostatečně jisti, že alopurinol nemá nepříznivý vliv na jejich výkon.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Pro tento přípravek není k dispozici žádná klinická dokumentace z poslední doby, kterou by bylo možné použít jako podporu pro stanovení frekvence nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podané dávce a rovněž při podávání v kombinaci s jinými léčivými.

Kategorie pro frekvenci použité pro zařazení níže uvedených nežádoucích účinků léku byly určeny pro většinu nežádoucích účinků odhadem, vhodná data pro výpočet incidence však nejsou dostupná. Nežádoucí účinky identifikované po uvedení přípravku na trh byly považovány za vzácné nebo velmi vzácné.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),

méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ),

vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ),

velmi vzácné ( $< 1/10000$ ),

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky spojené s alopurinolem jsou v celkové léčené populaci vzácné a většinou méně závažné. Incidence je vyšší při současných poruchách funkce ledvin a/nebo jater.

<b>Tabulka 1 Nežádoucí účinky</b>		
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	velmi vzácné	furunkulóza
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	agranulocytóza <sup>1</sup> , aplastická anémie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup> , leukopenie, čistá aplazie červené krevní řady, leukocytóza, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivita <sup>2</sup>
	velmi vzácné	angioimunoblastický lymfom T-buněk <sup>3</sup> anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	diabetes mellitus, hyperlipidemie
Psychiatrické poruchy	velmi vzácné	deprese
Poruchy nervového systému	velmi vzácné	kóma, paralýza, ataxie, periferní neuropatie, parestézie, ospalost, bolest hlavy, poruchy vnímání chutí
	není známo	aseptická meningitida
Poruchy oka	velmi vzácné	katarakta, poruchy zraku, makulopatie
Poruchy ucha a labyrintu	velmi vzácné	vertigo
Srdeční poruchy	velmi vzácné	angina pectoris, bradykardie
Cévní poruchy	velmi vzácné	hypertenze
Gastrointestinální poruchy	méně časté	zvracení <sup>4</sup> , nauzea <sup>4</sup> , průjem
	velmi vzácné	hematemeza, steatorea, stomatitida, změny defekačních stereotypů
	není známo	bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	asymptomatické zvýšení hodnot jaterních testů <sup>5</sup>
	vzácné	hepatitida (včetně nekrózy jater a granulomatózní hepatitidy) <sup>5</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	vyrážka
	vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza <sup>6</sup>
	velmi vzácné	angioedém <sup>7</sup> , fixní lékový exantém, alopecie, odbarvení vlasů
	není známo	lichenoidní léková reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	velmi vzácné	svalová bolest
Poruchy ledvin a močových cest	vzácné	urolitiáza
	velmi vzácné	hematurie, azotemie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	velmi vzácné	nepłodnost u mužů, erektilní dysfunkce, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi vzácné	edém, celková únava, astenie, horečka <sup>8</sup>



Vyšetření	časté	zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi <sup>9</sup>
-----------	-------	---

<sup>1</sup>Velmi vzácně byly hlášeny případy trombocytopenie, agranulocytózy a aplastické anemie, a to zejména u osob s poruchou funkce ledvin a/nebo jater a zdůraznily tak potřebu zvláštní péče u této skupiny pacientů (viz body 4.2 a 4.4).

<sup>2</sup>Vzácně se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce, včetně kožních reakcí spojených s exfoliací, horečkou, lymfadenopatií, artralgií a/nebo eosinofilií včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), (viz Poruchy kůže a podkožní tkáň). Související vaskulitida a tkáňová reakce se mohou projevovat různými způsoby včetně hepatitidy, poruchy funkce ledvin, akutní cholangitidy, xanthinových kamenů a velmi vzácně epileptickým záchvatem. Velmi vzácně se může vyskytnout anafylaktický šok. V případě takovéto reakce, která se může vyvinout kdykoli v průběhu léčby, se musí léčba alopurinolem *ihned a trvale* ukončit.

Opožděná multiorgánová reakce z přecitlivělosti (známá jako syndrom přecitlivělosti s eozinofilií a systémovými příznaky neboli DRESS) se může objevit v různých kombinacích. Projevuje se horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eozinofilií, hepatosplenomegalií, abnormálními jaterními testy a syndromem mizejících žlučovýchodů (destrukce nebo mizení intrahepatálních žlučovýchodů). Mohou být postiženy i další orgány (např. játra, plíce, ledviny, pankreas, myokard, tlusté střevo). Tyto reakce se mohou objevit kdykoli během léčby. V takovém případě je nutno přípravek Milurit ihned vysadit a léčbu již nikdy znovu nezahájit.

Opětovné podávání by nemělo být prováděno u pacientů se syndromem přecitlivělosti a SJS/TEN. Při léčbě hypersenzitivní kožní reakce mohou být přínosné kortikosteroidy.

U generalizovaných hypersenzitivních reakcí bylo obvykle přítomno poškození ledvin a/nebo jater, zejména pokud se jednalo o fatální případy (viz bod 4.4).

<sup>3</sup>Angioimunoblastický lymfom T-buněk byl popsán velmi vzácně po biopsii při generalizované lymfadenopatii. Zdá se, že je po vysazení alopurinolu reverzibilní.

<sup>4</sup>V dříve provedených klinických studiích byly hlášeny stavy nauzey a zvracení. Další sledování však naznačilo, že tyto účinky nejsou významným problémem a lze jim zabránit užíváním alopurinolu po jídle.

<sup>5</sup>Porucha funkce jater byla hlášena bez zjevných známek více generalizované hypersenzitivity.

<sup>6</sup>Kožní reakce jsou nejčastějšími symptomy a mohou se vyskytnout kdykoliv během léčby. Reakce se mohou projevit jako svědivá, makulopapulární, někdy šupinatá nebo purpurová podobná vyrážka, vzácně jako exfoliativní změny, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN). Nejvyšší riziko vzniku SJS a TEN, nebo jiných závažných reakcí z přecitlivělosti, je během prvních týdnů léčby. Nejlepší výsledky při zvládnutí takové reakce pocházejí z včasné diagnostiky a okamžitého přerušení podávání jakéhokoli podezřelého léčivého přípravku. Pokud se takovéto reakce vyskytnou, je nutné přípravek Milurit okamžitě vysadit. Po uzdravení z mírných reakcí lze alopurinol znovu nasadit v nízké dávce (např. 50 mg/den), kterou lze postupně zvyšovat. Bylo prokázáno, že výskyt alely HLA-B\*5801 souvisí s rizikem rozvoje hypersenzitivního syndromu souvisejícího s alopurinolem a SJS/TEN. Pokud se kožní reakce vyskytne znovu, je třeba alopurinol okamžitě a trvale vysadit, protože se může objevit závažnější hypersenzitivita (viz *Poruchy imunitního systému*). Pokud nelze vyloučit SJS/TEN nebo jiné závažné alergické reakce, není možné, vzhledem k možným závažným nebo dokonce fatálním reakcím, znovu podávat alopurinol. Klinická diagnóza SJS/TEN zůstává základem pro rozhodování. Dojde-li k takové reakci kdykoliv v průběhu léčby, má být alopurinol vysazen okamžitě a trvale.

<sup>7</sup>Angioedém se vyskytoval se známkami a příznaky generalizované hypersenzitivní reakce nebo bez těchto známek a příznaků.

<sup>8</sup>Výskyt horečky byl hlášen společně se známkami a příznaky generalizované hypersenzitivní reakce na alopurinol nebo bez těchto známek a příznaků (viz *Poruchy imunitního systému*).

<sup>9</sup>Výskyt zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH): příslušné studie neprokázaly žádný vliv na hladiny volného T4 nebo vykazovaly hladiny TSH naznačující subklinický hypothyroidismus.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

## 4.9 Předávkování

Při požití až do 22,5 g alopurinolu nebyly hlášeny nežádoucí účinky.

U pacienta, který užil 20 g alopurinolu, byly hlášeny příznaky a známky zahrnující nevolnost, zvracení, průjem a závrať. K uzdravení došlo po použití obecných podpůrných opatření.

Silná absorpce alopurinolu může vést k významné inhibici xanthinoxidázové aktivity, což by nemělo mít nežádoucí účinky, jestliže nedochází k ovlivnění současně podávaných léčiv, zejména 6-merkaptopurinu a/nebo azathioprinu.

### Léčba:

Specifické antidotum není známo. Přiměřená hydratace udržuje optimální vylučování alopurinolu a jeho metabolitů močí. Je-li to nutné, může se použít hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky k léčbě dny, přípravky inhibující tvorbu kyseliny močové  
ATC kód: M04AA01

#### Mechanismus účinku

Alopurinol je inhibitor xanthinoxidázy. Alopurinol a jeho hlavní metabolit oxipurinol snižují hladinu kyseliny močové v plazmě a moči tím, že inhibují enzym xanthinoxidázu, který katalyzuje oxidaci hypoxanthinu na xanthin a xanthinu na kyselinu močovou. Kromě inhibice metabolismu purinů je u některých hyperurikemických pacientů potlačena i biosyntéza purinů *de novo*, a to inhibicí hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy zpětnou vazbou. Další metabolity alopurinolu zahrnují alopurinolribosid a oxipurinol-7-ribosid.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání je alopurinol účinný a rychle se absorbuje z horní části gastrointestinálního traktu. Studie zjistily přítomnost alopurinolu v krvi za 30 až 60 minut po podání. Odhady biologické dostupnosti se pohybují od 67 % do 90 %. Maximální plazmatické hladiny alopurinolu je obvykle dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po perorálním podání, rychle však klesá a po 6 hodinách je sotva zjištělná. Maximální hladiny oxipurinu je obvykle dosaženo za 3 až 5 hodin po perorálním podání a je značně trvalejší.

#### Distribuce

Alopurinol se jen zanedbatelně váže na plazmatické proteiny, a proto se rozdílnosti vazby na proteiny nepovažují za faktor významně ovlivňující clearance. Zdánlivý distribuční objem alopurinolu je přibližně 1,6 litrů/kg, což naznačuje relativně rozsáhlý přestup do tkání. Koncentrace alopurinolu ve tkáních nebyla u lidí hodnocena, ale je pravděpodobné, že alopurinol a oxipurinol budou přítomny v nejvyšších koncentracích v játrech a střevní sliznici, kde je aktivita xanthinoxidázy vysoká.

#### Biotransformace

Hlavním metabolitem alopurinolu je oxypurinol. Ostatní metabolity alopurinolu jsou alopurinol-ribosid a oxipurinol-7-ribosid.

#### Eliminace

Přibližně 20 % požitého alopurinolu se vylučuje stolicí během 48-72 hodin. Eliminace alopurinolu se děje převážně metabolickou přeměnou na oxipurinol xanthinoxidázou a aldehydoxidázou, méně než 10 % nezměněné látky se vylučuje močí. Plazmatický poločas alopurinolu je zhruba 0,5 až 1,5 hodiny. Oxipurinol je méně účinný inhibitor xanthinoxidázy než alopurinol, ale plazmatický poločas oxipurinolu je mnohem delší. Odhady se u člověka pohybují od 13 do 30 hodin. Proto se účinná inhibice xanthinoxidázy udržuje po dobu 24 hodin po jediné denní dávce alopurinolu. Pacienti s normální funkcí ledvin postupně akumulují oxipurinol, dokud není dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace oxipurinolu. Pacienti užívající 300 mg alopurinolu denně budou mít obvykle plazmatické koncentrace oxipurinolu 5-10 mg/litr.

Oxipurinol se vylučuje močí v nezměněné formě, má však dlouhý eliminační poločas, protože podléhá tubulární reabsorpci. Zjištěné hodnoty eliminačního poločasu se pohybují od 13,6 hodin do 29 hodin. Velké rozdíly u těchto hodnot lze přičíst rozdílům v návrhu studie a/nebo rozdílům kreatininové clearance u jednotlivých pacientů.

#### Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance alopurinolu a oxipurinolu je výrazně snížena u pacientů se sníženou funkcí ledvin, což vede ke zvýšeným plazmatickým hladinám při chronické terapii. Pacienti s poruchou funkce ledvin, u nichž hodnoty kreatininové clearance ležely mezi 10 a 20 ml/min, měli po dlouhodobém podávání 300 mg alopurinolu denně plazmatické koncentrace oxipurinolu přibližně 30 mg/litr. To je přibližně koncentrace, které lze u osob s normální renální funkcí dosáhnout dávkami 600 mg/den. Proto je u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná redukce dávky přípravku Milurit.

#### Farmakokinetika u starších pacientů

Nezdá se, že by u těchto pacientů byla kinetika léčivé látky změněna z jiných příčin než poškozením funkce ledvin (viz *Farmakokinetika u pacientů s poruchou ledvin*).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Mutagenita

Cytogenetické studie ukazují, že alopurinol *in vitro* nevyvolává v lidských krvinkách chromozomální aberace při koncentracích do 100 µg/ml ani *in vivo* při dávkách do 60 mg/den po průměrnou dobu podávání 40 měsíců.

Alopurinol nevede *in vitro* k tvorbě nitrosloučenin ani neovlivňuje lymfocytární transformaci.

Výsledky biochemických a jiných cytologických vyšetření silně naznačují, že alopurinol nemá negativní vliv na DNA v žádném stadiu buněčného cyklu a není mutagenní.

#### Kancerogenita

U myši a potkanů, jimž byl pod dobu až 2 let podáván alopurinol, nebyla zjištěna kancerogenita této látky.

#### Teratogenita

V jedné studii, v níž byly myším 10. nebo 13. den březosti intraperitoneálně podány dávky 50 nebo 100 mg/kg, byl zjištěn abnormální vývoj plodů, avšak v podobné studii u potkanů, kterým byla podána dávka 120 mg/kg 12. den březosti, nebyly žádné abnormality pozorovány. Rozsáhlé studie vysokých perorálních dávek alopurinolu (u myši až do výše 100 mg/kg/den, u potkanů v dávkách až 200 mg/kg/den a u králíků až do výše 150 mg/kg/den) podávaných 8. až 16. den březosti neprokázaly žádný teratogenní účinek alopurinolu.

Jedna *in vitro* studie používající ke zjištění embryotoxicity kultivované slinné žlázy myšího plodu ukázala, že u alopurinolu nelze očekávat žádnou embryotoxicitu bez současného vyvolání toxicity u matky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Milurit 100 mg tablety: monohydrát laktosy, bramborový škrob, povidon 25, mastek, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu typ A.

Milurit 300 mg tablety: magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, želatina, sodná sůl karboxymethylškrobu typ A, mikrokryсталická celulóza.

## **6.2 Inkompatability**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Milurit 100 mg tablety: tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Milurit 300 mg tablety v lahvičce: uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Milurit 300 mg tablety v blistru: tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Milurit 100 mg tablety: 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nebo 120 tablet v lahvičce z hnědého skla uzavřené bílým PE uzávěrem garantujícím neporušenost obalu s tlumičem nárazu.

Milurit 300 mg tablety: 30, 40, 60, 70, 80, 90 nebo 100 tablet v lahvičce z hnědého skla uzavřené bílým PE uzávěrem garantujícím neporušenost obalu s tlumičem nárazu.

Vnější obal: krabička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38

1106 Budapešť

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Milurit 100\_mg tablety: 29/060/72-S/C

Milurit 300\_mg tablety: 29/278/98-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

Milurit 100\_mg tablety: 26. 09. 1972

Milurit 300\_mg tablety: 29. 10. 1998

Datum posledního prodloužení registrace:  
Milurit 100\_mg tablety: 01. 10. 2008  
Milurit 300\_mg tablety: 17. 9. 2014

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 12. 2024